

# Patogênese e Testes Genéticos no Carcinoma Medular de Tireóide

Ana Luiza Maia

Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS

# Carcinoma Medular de Tireóide

- ✓ Neoplasia das células parafoliculares da tireóide.
- ✓ 5 - 8 % das neoplasias malignas da tireóide
- ✓ Elevada morbidade e mortalidade

# Carcinoma Medular de Tireóide: Aspectos Clínicos

- Nódulo ou massa cervical  
50% metástases linfonodos cervicais  
10% metástases pulmão, fígado, ossos
- Síndrome carcinóide / D. Hirschsprung / CLA

- Punção Aspirativa
- Calcitonina basal / estímulo cálcio ou pentagastrina
- Rastreamento Genético

# Carcinoma Medular de Tireóide

- ✓ O Carcinoma Medular de Tireóide (CMT) pode ocorrer na forma esporádica (75-80%) ou hereditária (20-25%).
- ✓ O carcinoma hereditário apresenta-se como componente das síndromes de Neoplasia Endócrina Múltipla.

# Carcinoma Medular de Tireóide Hereditário

- ✓ Carcinoma Medular da Tireóide Familiar

- ✓ Neoplasia Endócrina Múltipla 2A

  - Carcinoma Medular da Tireóide

  - Feocromocitoma

  - Hiperparatireoidismo

- ✓ Neoplasia Endócrina Múltipla 2B

  - Carcinoma Medular da Tireóide

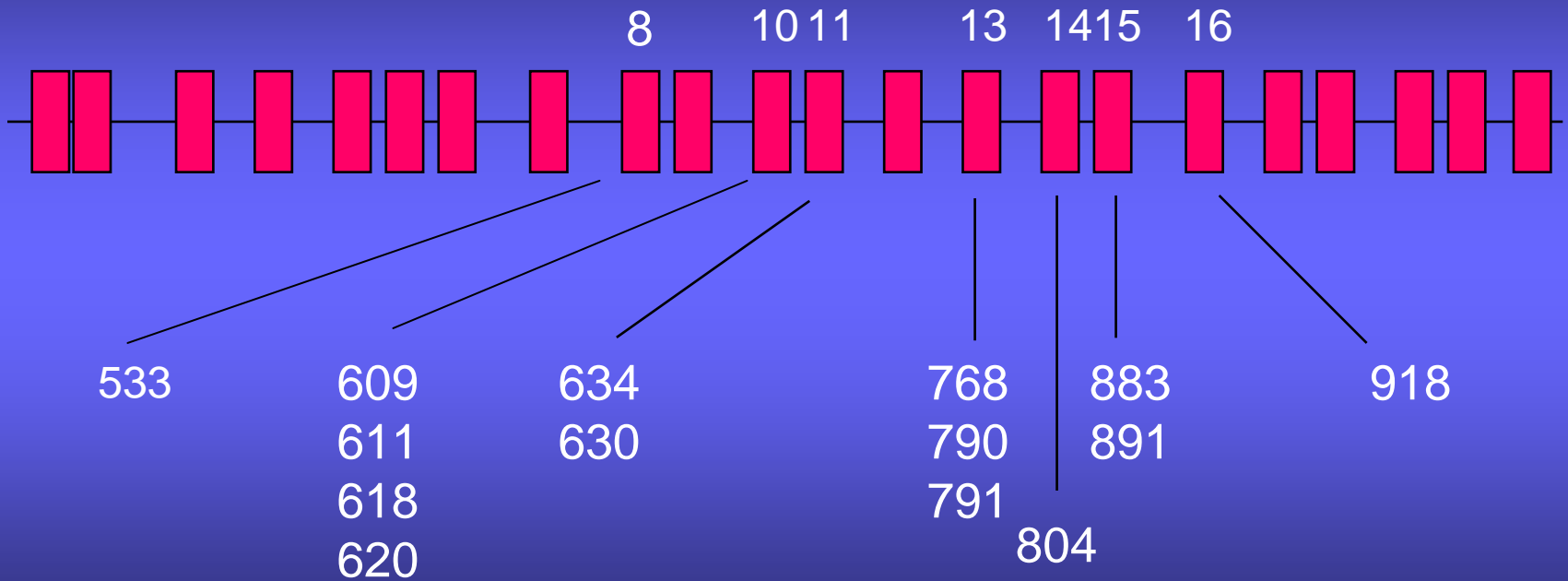
  - Feocromocitoma

  - Ganglioneuromas

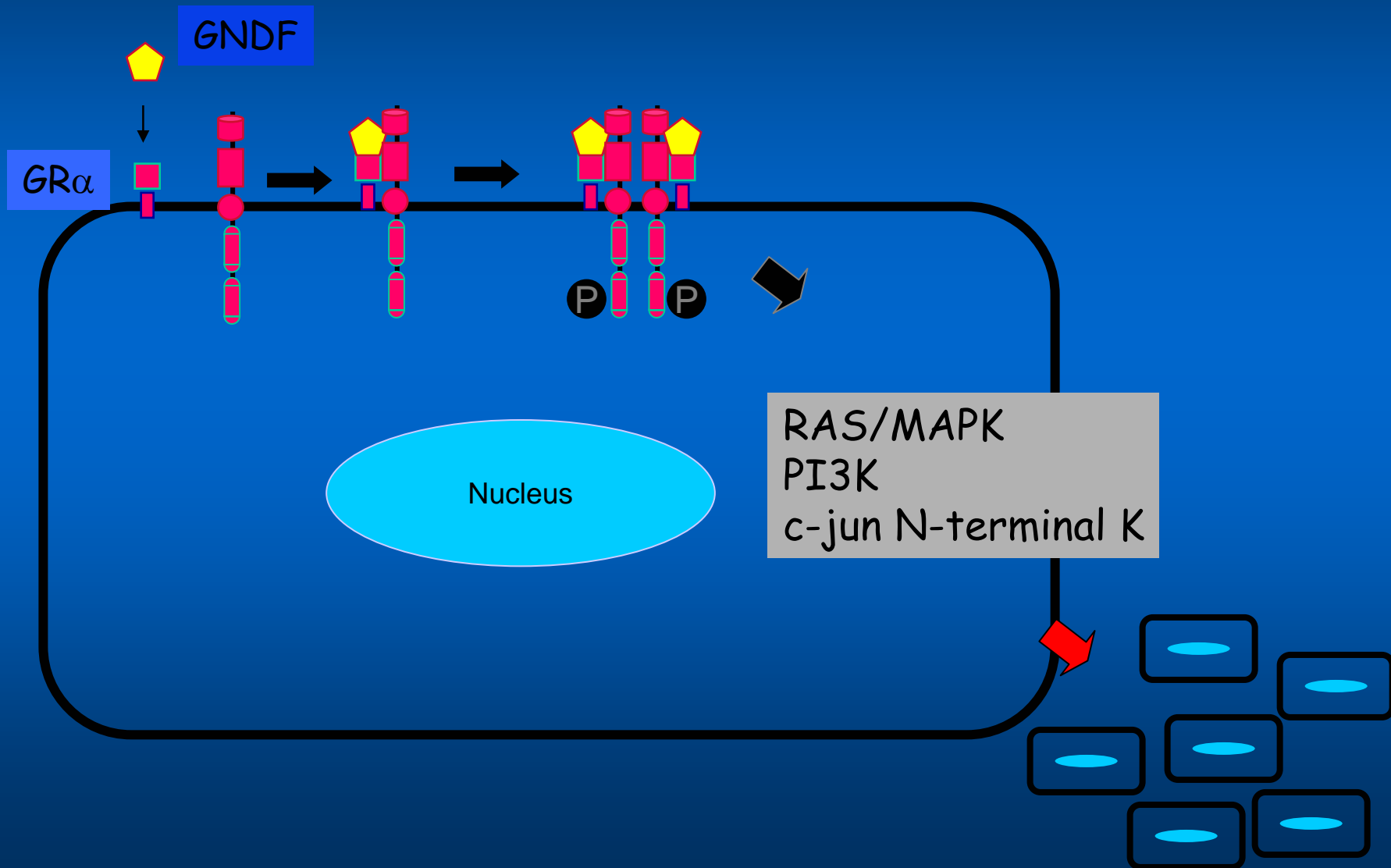
# Patogênese e Bases Genéticas

Mutações germinativas do proto-oncogene *RET* são responsáveis pela **forma hereditária** do carcinoma medular de tireóide.

# Proto-Oncogene RET

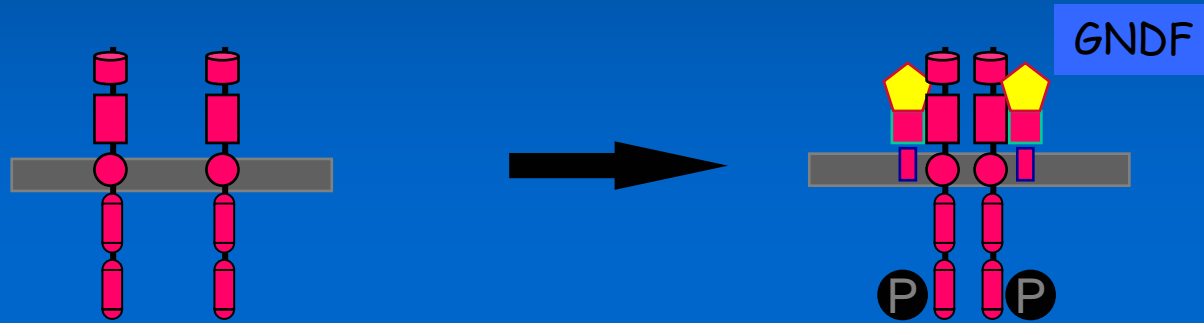


# Parafollicular C Cell

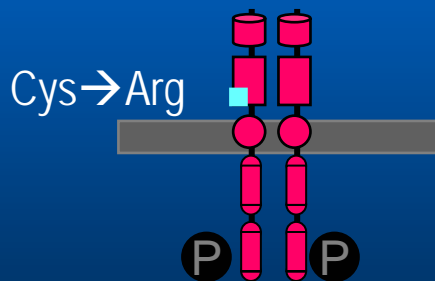




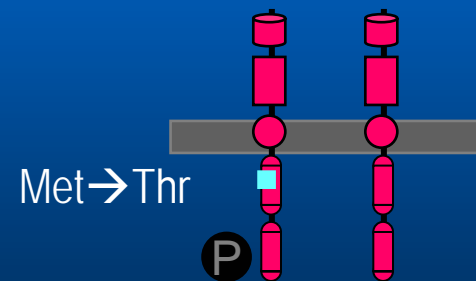
# Effect of mutations on RET dimerization



Codon 634 mutation  
(MEN 2A)



Codon 918 mutation  
(MEN 2B)

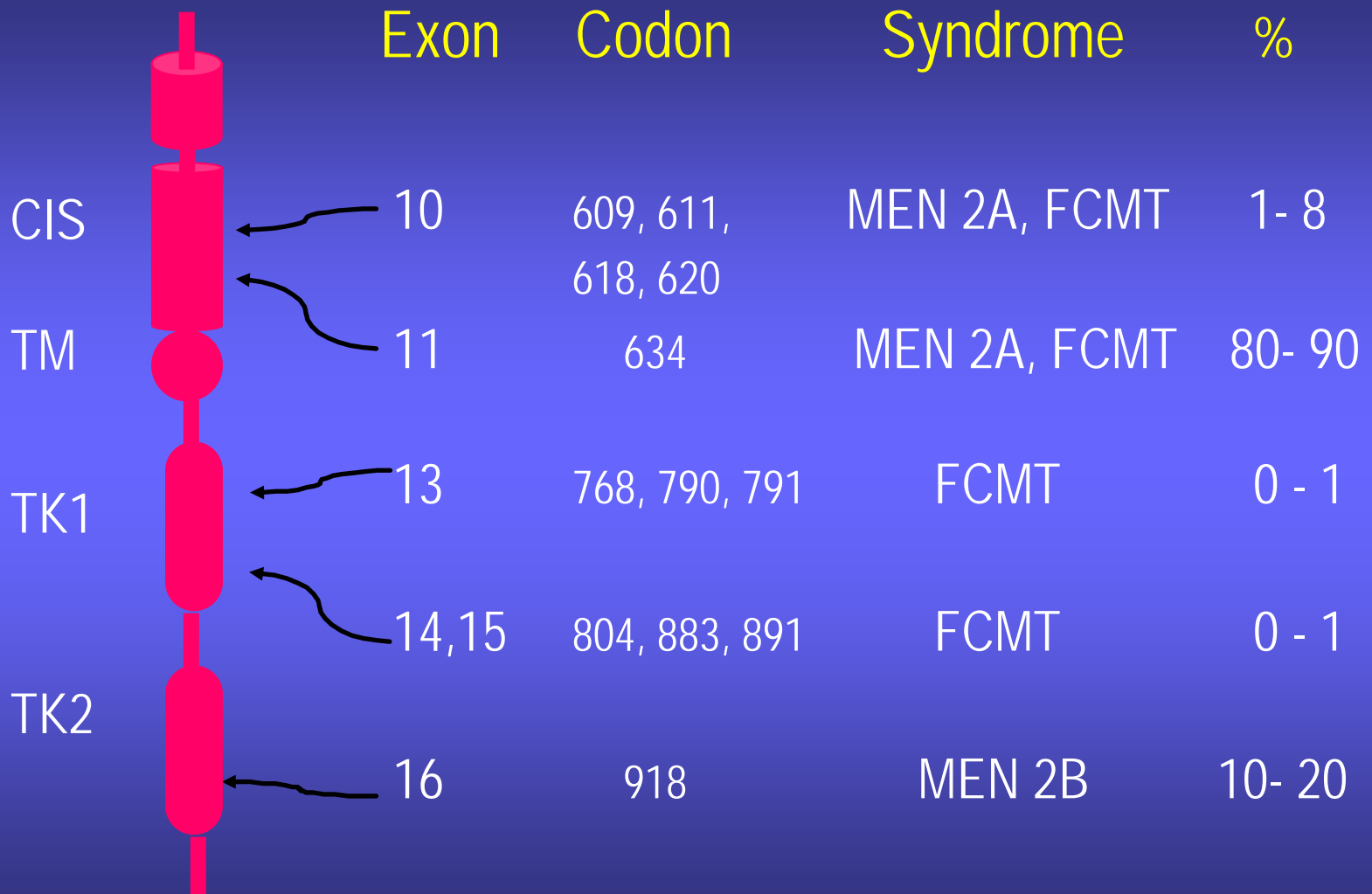


# Carcinoma Medular de Tireóide Hereditário

- ✓ 1993: Teste genético para mutações no proto-oncogene RET se tornam disponíveis e hoje são consideradas fundamentais no manejo do carcinoma medular de tireóide.
- ✓ Diferentes estudos correlacionando genótipo-fenótipo: mutações específicas associadas às diferentes síndromes clínicas na NEM 2

## Genotype-Phenotype Correlations in Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma

MEN Type	Codon, * No. (%) of Families with Mutations							
	609	611	618	620	634	768	804	918
2B	0	0	0	0	0	0	0	75(100)
2A(1)	0	0	5(6)	2(2)	84(92)	0	0	0
2A(2)	0	3(3)	4(4)	12(13)	76(80)	0	0	0
2A(3)	1(8)	2(15)	1(8)	0	9(69)	0	0	0
FMTC	2(7)	1(3)	10(33)	5(17)	9(30)	3(10)	0	0
Other	2(1.5)	7(5)	18(13)	13(10)	93(68)	1#(<1)	2#(1.5)	0



## Genotype-Phenotype Correlations in Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma: Oncological Features

Codon	Age at diagnosis	Risk
634 / 618	3 / 7 yr	High
790 / 620 / 611	12 / 34 / 42 yr	Intermediate
768 / 804	47 / 60 yr	Low

# Carcinoma Medular de Tireóide Hereditário

- ✓ Relatos sobre variabilidade clínica e agressividade tumoral associada à mutações no RET.
- ✓ Indivíduos da mesma família com apresentações clínicas distintas.

**TABLE 1.** Clinical characteristics and *RET* mutations in families with multiple endocrine neoplasia type 2

Phenotype	(%)	No. of families	Individuals analyzed/affected	Codon/amino acid substitution	Age of proband at diagnosis (yr)	Pheo	HPT	Age range	
								Individuals with clinical disease (n)	Individuals without clinical disease (n)
MEN 2A	47.0								
MEN 2A (1)		1	13/8	C634Y	19	(1)	(2)	18–50 (6)	2.5–43 (2)
		2	29/12	C634Y	36	(6)	(1)	11–36 (9)	7–20 (3)
		3	5/2	C634R	25	(1)	(1)	25 (1)	5.5 (1)
		4	12/7	C634W	36	(3)	(1)	9–37 (7)	
		5	5/3	C634R	42	(2)	(1)	35–42 (1)	8 (1)
MEN 2A (2)		6	3/3	C634Y	45	(1)	(-)	27–46 (2)	7 (1)
		7	6/2	C634R	29	(2)	(-)	29 (1)	5 (1)
		8	6/5	C618R	34	(1)	(-)	34–63 (3)	7–12 (2)
MEN 2A+CLA	17.6	9	3/2	C834R	25	(-)	(-)	15–25 (2)	
		10	7/4	C834R	28	(1)	(-)	22–50 (4)	
		11	36/20	C834Y	43	(1)	(-)	16–43 (7)	3–73 (13)
FMTc	5.8	12	7/4	C834Y	55	(-)	(-)	19–55 (4)	
Other forms	5.8	13	3/2	C634Y	43	(-)	(-)	25–43 (2)	
MEN 2B	23.5	14	4/1	M918T	14	(1)	(-)		
		15	4/1	M918T	11	(-)	(-)		
		16	3/1	M918T	21	(-)	(-)		
		17	4/1	M918T	14	(-)	(-)		

MEN 2A(1), families with MTC, Pheo, and HPT; MEN 2A(2), families with MTC and Pheo; FMTc, families with a minimum of four members with MTC; other forms, families with fewer than four individuals with MTC; CLA, cutaneous lichen amyloidosis. Histological proof of MTC, pheo, and HPT was required.

# Results

TABLE 2. Clinical and oncological features of multiple endocrine neoplasia 2A grouped by nucleotide/amino acid exchange

	G34	C634W	C834Y	C634R	<i>P</i>
Number (total)	47	7	30	10	
Sex (% female)	55.3	85.7	43.3	70.0	0.07
Mean age (yr)	29.8 ± 11.6	24.3 ± 12.1	30.6 ± 11.8	31.0 ± 10.5	0.46
Age range (yr)	5–65	9–37	11–55	15–50	
% Pheo	38.3	42.9	33.3	50	0.62
% HPT	19.1	14.3	16.7	30	0.61
PN1 (%)	51.2	42.9	44.4	77.8	0.19
PM1 (%)	31.1	14.3	24.1	66.7	0.03*



# Results

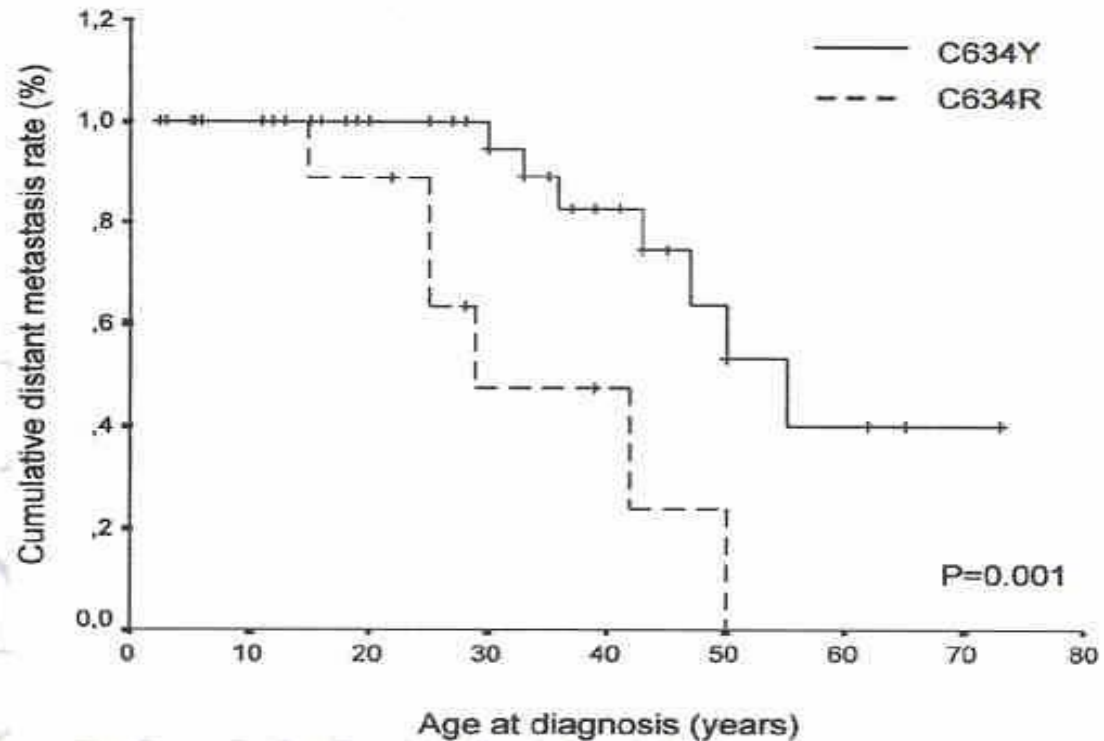


FIG. 1. Kaplan Meier estimates of the proportion of patients with specific codon 634 mutation and distant metastases at diagnosis. The log rank test was used to compared curves ( $P = 0.001$ ).

# Conclusions

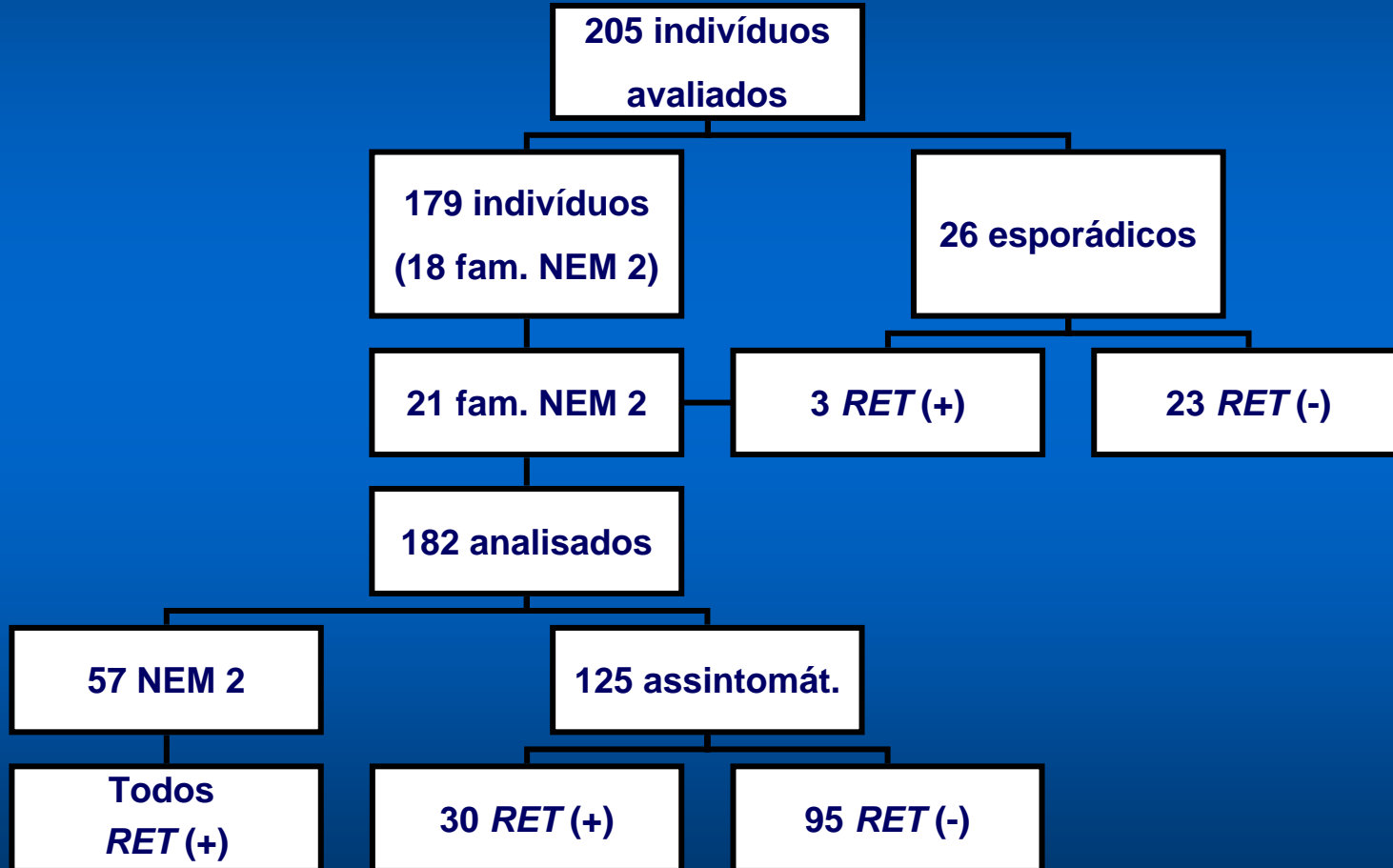
- ✓ MEN 2 presents a wide spectrum in disease phenotype, age at onset and tumor behavior. We observed that even high-risk mutations (codon 634), could present an indolent course depending on the type of nucleotide and amino acid substitution.
- ✓ We suggest that the timely prophylactic thyroidectomy advocated for codon 634 heterozygotes should take into account specific amino acid exchanges.

## **Early Malignant Progression of Hereditary Medullary Thyroid Cancer**

**Table 3.** Progression to Medullary Thyroid Carcinoma in the First Two Decades of Life among Carriers of Codon 634 RET Germ-Line Mutations.\*

Thyroid Pathological Findings	C634R Mutation		C634Y Mutation		C634F, C634G, C634S, or C634W Mutation†		P Value‡
	No. of Patients	Mean Age (95% CI) yr	No. of Patients	Mean Age (95% CI) yr	No. of Patients	Mean Age (95% CI) yr	
C-cell hyperplasia	8	6.9 (4.8–9.0)	8	6.0 (3.9–8.1)	5	8.2 (5.5–10.9)	0.42
Medullary thyroid carcinoma							
N0	43	9.7 (8.3–11.1)	33	10.7 (9.0–12.3)	26	10.0 (8.1–11.8)	0.65
N1	3	16.3 (12.2–20.5)	3	17.0 (12.9–21.1)	0	—	0.77
			Sequence of Progression			P Value	
		Mean Age (95% CI) yr		Mean Age (95% CI) yr		Pairwise§	Overall‡
All codon 634 mutations†							<0.001
C-cell hyperplasia	21	6.9 (4.9–8.8)	Progression to medullary thyroid carcinoma N0	3.2 (1.2–5.4)		0.008	
Medullary thyroid carcinoma							
N0	102	10.1 (9.2–11.0)	Progression to N1	6.6 (2.8–10.3)		0.002	
N1	6	16.7 (13.1–20.4)	—	—		—	

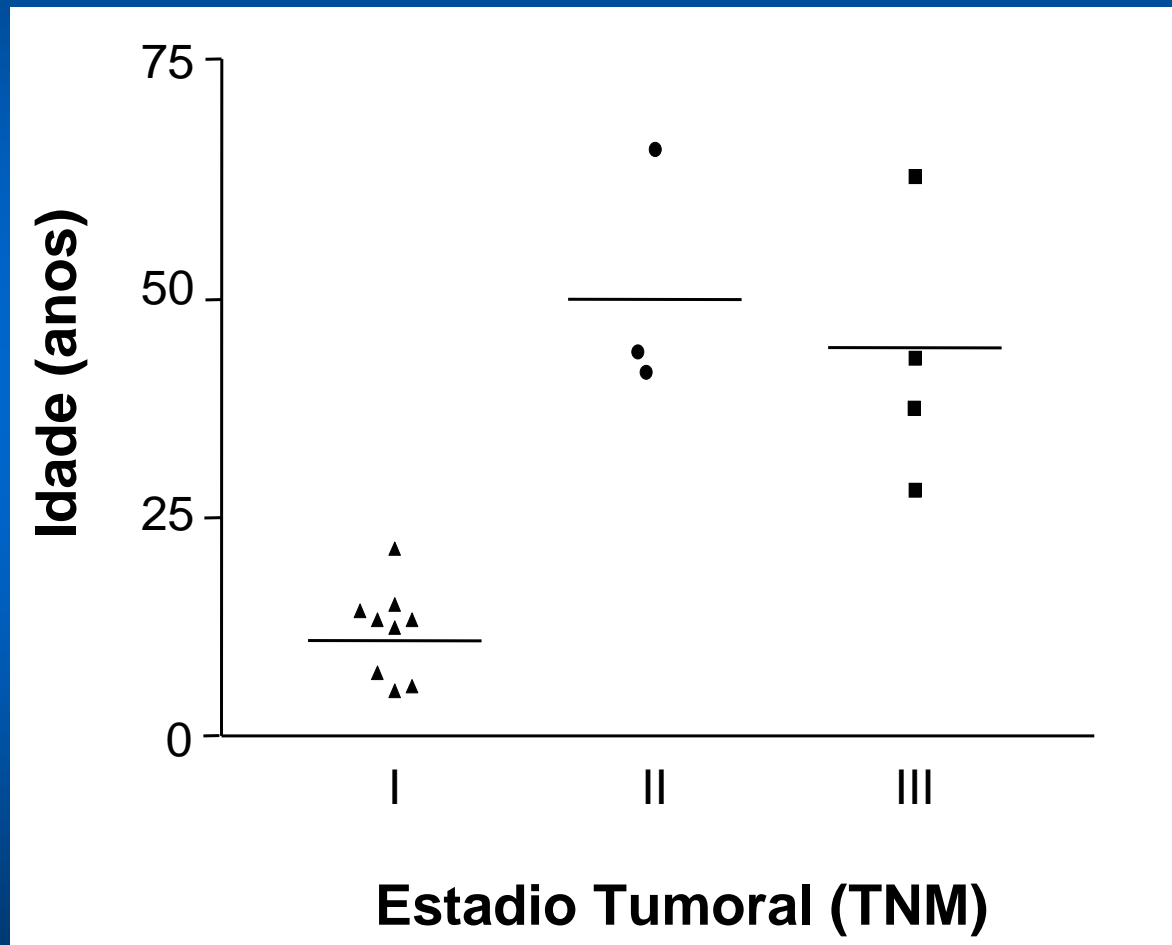
# Carcinoma Medular de Tireóide Hereditário



# Resultados: Carreadores Assintomáticos

Nº	Id diag.	Id cirurgia	CT	CEA	AP	TNM	Estadio	Mutação
1	62	62,5	<b>2258</b>	73,5	CMT	T3N1M0	III	C634Y
2	65	65,4	<b>1100</b>		CMT	T2N0M0	II	C634Y
3	41,9	42,1	<b>13,8</b>	3,8	CMT	T1N1M0	III	C634Y
4	37	37,2	<b>125,8</b>	132	CMT+HC	T2N1M0	III	C634Y
5	42,6	42,8	<b>977,2</b>	26,6	CMT+HC	T2N0M0	II	C634Y
6	14,6	14,9	<b>55</b>	36	CMT+HC	T1N0M0	I	C634Y
7	27,3	27,8	<b>158</b>		CMT+HC	T2N1M0	III	C634Y
8	12,9	13,9	<b>28</b>	0,86	CMT+HC	T1N0M0	I	C634Y
9	12,9	13,3	<b>9.98</b>	1,53	CMT+HC	T1N0M0	I	C634Y
10	41	41,5	<b>833</b>	193	CMT+HC	T2N0M0	II	C634Y
11	7	8	9.5	1,08	CMT+HC	T1N0M0	I	C634Y
12	14,9	14,9	39	1,53	CMT+HC	T1N0M0	I	C634Y
13	12	13,7	12,9		CMT	T1N0M0	I	C618R
14	5,5	7,5	<b>37,5</b>		CMT+HC	T1N0M0	I	C634R
15	20,8	21,2	<b>788</b>		CMT+HC	T1N0M0	I	C634Y
16	5	5,5	<b>TP+</b>		CMT+HC	T1N0M0	I	C634W

# Resultados: Carreadores Assintomáticos



# Conclusão

- ✓ A idade ideal para indicação da tireoidectomia profilática nos portadores assintomáticos ainda não pode ser definida.
- ✓ Informações adicionais relacionadas ao tipo de mutação do *RET* são necessárias para melhor entendimento dos mecanismos responsáveis pela evolução do processo neoplásico.

# Patogênese e Bases Genéticas: Carcinoma Medular Esporádico



## Carcinoma Medular de Tireóide Esporádico

- ✓ Processos moleculares envolvidos na etiologia ainda pouco compreendidos.
- ✓ Mutações somáticas do tipo *missense* no *RET* são descritas em apenas 50% dos casos de carcinoma medular de tireóide esporádico – M918T.
- ✓ Mutações somáticas do tipo inserção / deleção também são associados ao CMT esporádico.

# Patogênese e Bases Genéticas: Carcinoma Medular Esporádico

- ✓ Mutações não uniformes entre as várias subpopulações celulares: Origem policlonal ou mutações somáticas no RET não sejam os eventos iniciais.
- ✓ Polimorfismos vs. Carcinoma medular esporádico

Over-representation of germline *RET* sequence variant in patients with sporadic medullary thyroid carcinoma and somatic *RET* codon 918 mutations

	Frequência população normal	Frequência CMT esporádico
L769L	26%	26%
S836S	3,6%	9%
S904S	79%	80%

## Estimation of Risk of Inherited Thyroid Carcinoma in Apparent Sporadic Patients

	CMT esporádico < 30 anos	CMT esporádico 31 – 45 anos
L769L	36%	15%
S836S	4,5%	0%

# Carcinoma Medular de Tireóide Esporádico: Associação com Polimorfismos do RET

50 CONTROLES

INDIVÍDUOS CAUCASÓIDES  
DOADORES DE SANGUE ANÔNIMOS

24 CASOS

PACIENTES COM CARCINOMA  
MEDULAR DE TIRÓIDE ESPORÁDICO

# Polimorfismos no RET vs. Carcinoma Medular de Tireóide Esporádico

	Frequência população normal*	Frequência CMT espórádico*	P (Exato de Fischer)
L769L	22,0%	37,5%	0.05
S836S	3,0%	8,3%	0.21
S904S	23,0%	22,0%	1.00

# Conclusões

- Embora mutações somáticas no RET sejam descritas em até 50% dos casos de carcinoma medular de tireóide esporádico, os mecanismos moleculares envolvidos na patogênese permanecem pouco compreendidos.
- Associação com polimorfismos genéticos têm sido descritos em algumas populações e podem fornecer informações adicionais na compreensão da patogênese

## Agradecimentos

- Marcia Khaled Puñales
- Andreia Possati da Rocha
- Camila Meotti
- Jorge Luiz Gross
- Hans Graf
- Médicos
- Pacientes e Familiares



Laboratório de Biologia Molecular  
Serviço de Endocrinologia  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Porto Alegre, RS, Brasil